Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. L. Lendle

Über die Stellung des Tyramins zu den adrenalinähnlichen Wirkstoffen im Blutdruckversuch.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.

vorgelegt von

Bernhard Mersmann
M. P.
aus Everswinkel (Westf.)

1937

Druckausführung: Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. Heiderich

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. L. Lendle

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Tag der mündlichen Prüfung: 16. Dezember 1937.

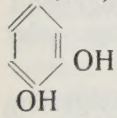
Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

Meinen Eltern.

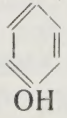
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547223_0055

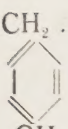
Die das Zirkulationssystem beeinflussenden Arzneimittel teilt die experimentelle Kreislaufpharmakologie je nach ihrem Angriffspunkt in verschiedene Gruppen ein. Der das zentrale Blutbewegungsorgan beherrschende Kampher und seine Ersatzpräparate wie Cardiazol, Coramin und Hexeton trennen sich klar von der Wirkung der Fol. Digitalis und des Strophanthins, die durch Fixierung an den Herzmuskel zustande kommt, und von der des Adrenalins und ihm verwandter Stoffe, die ihren primären Angriffspunkt in der peripheren Gefäßbahn haben. Wenn nun das Tyramin und die ihm chemisch und pharmakologisch nahestehenden Verbindungen Adrenalin, Sympatol und Ephedrin, denen alle eine starke Blutdrucksteigerung gemeinsam ist, Gegenstand näherer Untersuchung ist, so deshalb, weil nach Angaben im Schrifttum die Ansichten der Forscher über die pharmakologische Wirkungsweise dieser an den Kreislauforganen direkt angreifenden Analeptika durchaus verschieden sind, zum andern, weil die Stellung des Tyramins noch nicht genügend geklärt ist. Wegen ihrer Wirkungsentfaltung, die durchweg durch Erregung sympathischer Nervenendigungen erzielt werden kann, bezeichnet man diese Stoffgruppe auch als „sympathikomimetische". Sie sind somit keine ausschließlichen Gefäßmittel, der Blutdruck nicht der einzige Ausdruck der Wirksamkeit. Die anderen Komponenten sind aber nicht meßbar, sodaß wir in der Blutdruckkurve den besten Maßstab für die Wirkungsentfaltung und die Vergleichsmöglichkeit dieser Mittel haben. Das andere gemeinsame charakteristische Merkmal der chemischen Verwandtschaft ist aus folgenden Konstitutionsformeln ersichtlich. [1])



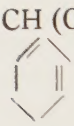
Adrenalin



Sympatol



Tyramin



Ephedrin

Adrenalin ist ein Abkömmling des Brenzkatechins = Brenzkatechin methylaminaethanol, Sympatol und Tyramin sind Abkömmlinge des Phenols. Sympatol-paraoxyphenylaethanolmethylamin, Tyramin-paraoxyphenylaethylamin. Ephedrin ist ein Abkömmling des Benzols = Phenyl-propanolmethylamin. Ein bestimmter chemischer Grundriß ist also für das Zustandekommen dieser „sympathikomimetischen" Wirkung erforderlich.

Für die feineren qualitativen wie quantitativen Wirkungsunterschiede sind sowohl Zahl der OH-Gruppen am Kern als auch Länge und Zusammensetzung der Seitenkette ausschlaggebend.[2] Die leicht angreifbaren Hydroxylgruppen des Benzolrings verursachen nach Barger und Dale[2a]) flüchtige Wirkung und leichte Zersetzung. Im Gegensatz zu Adrenalin sind das Tyramin, Sympatol und vor allem Ephedrin recht stabile Stoffe, die sogar bei peroraler Darreichung nicht viel von ihrer Wirkungsstärke einbüßen.

Ist ein Wirkungsunterschied somit aus der immerhin verschiedenen chemischen Konstitution erklärlich und nach Ansicht aller Forscher anzunehmen, so gehen die Meinungen über den peripheren Angriffspunkt dieser gleichsinnig wirkenden Substanzen noch auseinander, denn die Wirkungsweise dieser Stoffe, besonders des Tyramins und Ephedrins, ist funktionell, nicht aber anatomisch-histologisch festgelegt. Die Adrenalinwirkung ergibt sich einwandfrei aus einer Reizung der Sympathikusendigungen, während beim Sympatol noch ein anderer Angriffspunkt nicht ausgeschlossen ist.

Zahlreiche Arbeiten versuchten die Stellung des aus dem Pflanzenreich stammenden Ephedrin zu dem körpereigenen Adrenalin zu klären.

Nach Kreitmayr[3]) kommt dieser Stoffgruppe eine rein nervöse Doppelwirkung zu. Stets wird mit dem Agonisten auch der Antagonist beeinflußt. Für die Wirkung ist das Überwiegen der Reizschwelle des einen oder anderen Angriffspunktes maßgebend, sodaß die Dosierung über den Effekt einer Sympathikus- oder deren Gegenteil, den einer Vagusreizung entscheidet.

Hildebrand und Mügge[4]) führen die Blutdrucksteigerung durch Ephedrin auf eine direkte Gefäßwirkung zurück, da sie bei

hohen Dosen eine Schädigung des Herzmuskels beobachteten. Eine Lähmung der Vasodilatatoren ist auch wegen der noch wirksamen Depressorreizes auszuschließen. Chen und Schmidt[5]) sehen die Angriffspunkte des Ephedrins in den nervösen Elementen. Der Blutdruck sinkt nach wiederholten Injektionen durch Herzmuskelschädigung und Lähmung des Nervenendapparates, da Adrenalin in diesem Stadium noch wirksam ist. Sie vermuteten jedoch nebenbei eine Beeinflussung der glatten Muskulatur.

Nagel[6]) kommt zu der Feststellung, daß Ephedrin sich hauptsächlich gegen die glatte Muskulatur, weniger gegen die sympathischen Nervenendigungen richtet.

Nach der Darstellung im Lehrbuch von Meyer und Gottlieb[2]) ist der Angriffspunkt nicht so sehr in der glatten Muskulatur als vielmehr in den sympathischen vasokonstriktorischen Endigungen zu suchen.

Dagegen schreibt Schaumann[7]) dem Ephedrin eine rein muskulotrope Wirkung zu und unterscheidet deutlich davon das rein neurotrope Suprarenin.

Nach Zondek[8]) läßt sich eine Trennung zwischen den an den Nervenendigungen des autonomen Systems und den unmittelbar an den Zellen angreifenden Stoffen nicht durchführen. Der Angriffspunkt liegt vielmehr peripher von den Nervenendigungen in der myoneuralen Zwischensubstanz. Entscheidend für den Effekt ist die in der Zelle des Erfolgsorgans auf dem Umwege einer Kolloidbeeinflussung erfolgte Verteilungsänderung der Elektrolyte.

Diese sehr verwickelte und noch keineswegs genügend geklärte Frage nach der Wirkungsweise dieser Stoffe wird noch bereichert durch das Hinzukommen des Tyramins, das, wie bereits erwähnt, chemisch dieser Gruppe verwandt ist und dem heute eine gewisse biologische Wirkung zuerkannt wird. Danach nimmt es ähnlich wie Ephedrin insofern eine Sonderstellung ein, daß sich das Wirkungsbild nur zum Teil auf die Reizung der Sympathikusendigungen zurückführen läßt und daß nach Versuchen an isolierten Organen vornehmlich die Erregungswirkung auf die glatte Muskulatur vorherrscht.

Nach Untersuchungen von Bernhard und Reindel[9]) stellt das Tyrosin die Vorstufe des Tyramins dar. Überlebende Meerschweinchen-Nierenschnitte sind imstande, Tyrosin zu Tyramin zu dekarboxylieren, ein Vorgang, der nachweislich am besten bei geringer Sauerstoffversorgung des Nierengewebes verläuft. Ferner konnte erwiesen werden, daß überlebendes Nebennierengewebe von Meerschweinchen im Reagenzglas aus Tyramin Adrenalin zu synthetisieren vermag.

Wolf und Heinsen[10]) konnten Tyramin im Blute von Patienten mit typisch blassem Hochdruck nachweisen und in diesem Zusammenhang die Frage zwischen Nierendurchblutung, Blutdrucksteigerung und Tyraminblutgehalt klären. Nach Unterbindung der Nierenarterie stieg der Blutdruckwert des Versuchstieres nach 5 Tagen um 25 mm Hg. Gleichzeitig wurde in der Nierenvene der so schlecht durchbluteten Niere Tyramin festgestellt. Die Entstehung des Tyramins im Darm durch Resorption von Eiweißfäulnisprodukten wurde durch extrem eiweißarme Kost des Versuchstieres unwahrscheinlich gemacht. Hierdurch findet die Volhard'sche Theorie eine Erklärung, wonach bestimmte Formen von Hypertonien durch die Entstehung blutdrucksteigernder Amine bei degenerativen Vorgängen im Nierenparenchym zustande kommen.

Nach Freund[11]) können durch Tyramin alle für das „Spätgift" kennzeichnenden Wirkungen erzielt werden, die sich nach Abklingen der „Frühgiftwirkungen" im defibrinierten Blute zeigen, nämlich Gefäßverengung am isolierten Gefäßpräparat, geringe Blutdrucksteigerung, Erregung am überlebenden Darm und Uterus, Verstärkung der Digitaliswirkung bei der intravenösen Injektion beim Frosch.

Burn und Tainter[12]) kommen in ihren Versuchen bereits zu dem Ergebnis, daß Tyramin ähnlich wie Ephedrin an dem Sympathikusende angreift, das noch der Degeneration verfällt, wenn der Nerv durchschnitten bzw. das betreffende Ganglion exstirpiert war, während Adrenalin verstärkt wirksam ist. Ferner konnte experimentell festgestellt werden, daß entgegen der Wirkungsverstärkung von Adrenalin der blutdrucksteigernde Effekt des Tyramins nach Cocaingaben in der Regel ausblieb.

Webering[13]) fand unter bestimmten Umständen eine Wirkungsverstärkung der Sympathikusreizmittel durch Tyramin.

Auf Grund dieser zahlreichen Ansichten und Ergebnisse war es Aufgabe der vorliegenden Arbeit, die Stellung des Tyramins zu den adrenalinähnlichen Wirkstoffen im Blutdruckversuch allein und in Combination mit Cocain, Ergotamin und Ephedrin zu vergleichen. Hierdurch sollte das Wirkungsbild dieser Stoffe erweitert und die Frage näher beleuchtet werden, ob neben der quantitativen auch noch eine qualitative Verschiedenheit im Wirkungsmechanismus anzunehmen ist und ob die durch diese Stoffe verursachte Erregung mehr sympathischen oder muskulären Charakter hat. Die Natur des Stoffes brachte es mit sich, das neben einigen gesicherten Tatsachen manche ungeklärte Fragen besprochen werden mußten, zu deren endgültigen Lösung noch weitere Untersuchungen nötig sind und wo erst ausgedehntere Erfahrungen absolute Sicherheit geben.

I. Versuchsanordnung.

Die Versuche wurden an Katzen und Kaninchen so ausgeführt, daß in die Carotis eine Kanüle eingesetzt wurde, die mit einem Membran- oder Hg-Manometer in Verbindung stand. Vermittels einer in die vena jugularis externa gebundenen Injektionskanüle wurden dem Tier die zu prüfenden Substanzen zugeführt.

Die Kaninchen wurden mit Urethan intravenös narkotisiert und bei ihnen die Vagi immer durchtrennt. Bei den Katzen wurden in den meisten Fällen ebenfalls die Vagi durchschnitten, und der künstlichen Atmung wurde in entsprechender Menge Aether zugesetzt. Teils wurden sie mittels Ecrasseur in tiefer Aethernarkose dekapitiert. Anschließend wurde dann aber mit der künstlichen Atmung kein Narkotikum mehr gegeben.

Benutzt wurden zu den Versuchen das
Suprareninum hydrochlor. synth. Bayer,
Sympatol Böhringer,
Ephetonin-synthet. Merck und die
Lösung des salzsauren Salzes des Tyramin. hydrochlorichum Roche.

Zuerst wurde die Konzentrationswirkungskurve der einzelnen Substanzen bei i. V. Auswertung experimentell bestimmt. Es wurden dann immer isodynamische Dosen der verschiedenen Substanzen verwandt, sodaß die prozentuale Blutdrucksteigerung bei jedem Versuch möglichst gleich groß war. Danach wurde also entsprechend dem Wirksamkeitsunterschied ein Verhältnis der Dosierung gewählt, nach dem die Konzentration des Tyramins zu dem zum Vergleich herangezogenen Adrenalin wie 1 : 150, die des Sympatols wie 1 : 400 und die des Ephedrins wie 1 : 100 war. Es wurde stets das konstante Volumen von 1 ccm bei einer Geschwindigkeit von 15 sec. injiziert.

II. Allgemeines Wirkungsbild.

Zunächst wurden noch einmal sämtliche Stoffe einzeln in ihrer Wirkungsentfaltung geprüft, um so eine gute Vergleichsmöglichkeit mit der Tyraminwirkung zu haben.

Die in wenigen Herzschlägen ihr Maximum erreichende Adrenalinkurve ist charakterisiert durch den unmittelbar folgenden steilen Abfall mit der bekannten nachfolgenden Senkung, die allerdings nicht immer beobachtet werden konnte.

Bei der Katze erzeugte Adrenalin in Dosen von 0,0005 mg — 0,001 mg eine leichte Blutdrucksenkung.

Die auch hier festgestellte „Step"-Wirkung des Adrenalins bei nicht vagotomierten Katzen beruht nach Schaumann auf eine reflektorisch ausgelösten Vasodilatation, da der plötzliche Druckreflex zunächst Vagusreiz bedingt.

Bei der etwas länger anhaltenden zum Unterschied von Adrenalin weniger brüsken Gefäßwirkung des Sympatols konnte das „Step"-Phänomen nicht festgestellt werden. Zudem war die Kurve nicht von einer sekundären Senkungsphase gefolgt. Bei wiederholten Injektionen in Abständen von 5 Min. konnte weder eine Summierung noch Abschwächung der Wirkung bei beiden Stoffen erzielt werden. Diesem fast kegelförmigen Verlauf der Adrenalin- und Sympatolkurven stehen die langsam ansteigenden und abfallenden Kurven des Tyramins und Ephedrins mit einem langgestreckten Plateau gegenüber.

Bei äquimolekularen Lösungen von Tyramin und Ephedrin zeigte sich besonders im Kaninchenversuch, daß erstere quoad Höhe des Blutdruckanstieges der zweiten überlegen ist, während wiederum das Ephedrin die längere Wirkung zu verzeichnen hat.

Ähnlich dem Adrenalin und Sympatol war beim Tyramin bei wiederholten Injektionen derselben Konzentration die Wirkung fast immer dieselbe. Beim Kaninchen trat allerdings in einigen Fällen eine leichte Zunahme der Wirkung bis zu einer Dosis von 20 mg ein. Beim Ephedrin dagegen wurde nach einmaliger Injektion von 10 mg sofort die maximale Wirkung erzielt. Bei Wiederholung der Injektionen kommt es zu allmählicher Abnahme der Blutdruckwirkung bis fast zur Wirkungslosigkeit, ein Vorgang, den man als „Tachyphylaxie" bezeichnet. Eine Umkehr der Wirkung wurde selbst bei noch weiterer Steigerung der Dosis nie beobachtet.

Beim Kaninchen von 2 kg Gewicht waren 50 mg Ephedrin erforderlich, um eine vollständige Wirkungslosigkeit zu erzielen. Bei der dekapitierten Katze von dem gleichen Gewicht genügten zur Erreichung der Tachyphylaxie bei individuell verschiedener Reaktion insgesamt 5 — 10 mg, wovon immer $^1/_5$ in Abständen von 5 Min. gegeben wurde.

Beim Betrachten dieser Ergebnisse ist der Hinweis für den Zusammenhang von chemischer Konstitution und pharmakodynamischer Wirkung berechtigt; denn der bestehende Unterschied dieser Substanzen ist in dem Vorhandensein bzw. Fehlen der Hydroxylgruppen am Kern sowie in der Seitenkette zu suchen. Obwohl auf Grund dessen dem Tyramin und Ephedrin eine längere Wirkungsdauer als dem Adrenalin und Sympatol zustehen, so liegt

doch die Vermutung nahe, daß selbst nach diesem Befund eine rein nervöse Beeinflussung durch das Tyramin kaum möglich ist.

Eine nikotinartige Wirkung des Ephedrins, die sich anfangs erregend, in größeren Dosen aber lähmend auf die peripheren sympathischen Ganglien geltend macht, ist bei dieser Versuchsanordnung nicht auszuschließen. Wahrscheinlicher ist aber die von Schaumann[7]) vertretene Ansicht, wonach die durch Ephedrin in einen erhöhten Spannungszustand versetzte Gefäßmuskulatur eine die Kreislaufwirkung überdauernde statische Wirkung zur Folge hat, sodaß also ein an demselben Punkte angreifender Reiz unwirksam bleiben muß.

III. Verhalten zu Ergotamin und Cocain.

In den folgenden Versuchen wurde das Verhalten der Blutdruckwirkung nach Ergotaminvorbehandlung sowie die Möglichkeit der Sensibilisierung bzw. Aufhebung durch Cocain herangezogen, wie es in ähnlicher Form bereits von Tainter[12]) und Lendle[14]) für die feinere Unterscheidung dieser Stoffgruppe durchgeführt wurde.

Nach Langley[15]) kommt dem aus dem Secale cornutum isolierten Ergotamin in spezifischer Weise eine lähmende Wirkung der symphatischen Nervenendigungen zu. Durch diese Ausschaltung der Konstriktoren offenbart sich die sonst überdeckte Miterregung der im Splanchnikus mitlaufenden vasodilatatorischen, angeblich parasympathischen Fasern.

Bei Kaninchen mit einem Gewicht von 2 kg erzeugte Ergotamin (in Form von Gynergen Sandoz) in kleinen Dosen bis 0,5 mg eine sich summierende Blutdruckerhöhung von durchschnittlich 40-50 mm Hg, die langsam und regelmäßig in etwa 15 Min. zum Ausgangswert zurrückkehrte. Bei Steigerung der Dosen bis zu 3 mg traten eine stetige allmähliche Abnahme des Blutdruckes bis zur Wirkungslosigkeit und schließlich leichte Senkung auf.

Bei der gleichschweren Katze wurde mit analogen Dosen eine Blutdrucksteigerung von 80-100 mm Hg mit durchschnittlich der gleichen Wirkungsdauer erzielt. Im Ganzen waren jedoch nur 1-1,5 mg erforderlich, um eine vollständige Aufhebung bzw. leichte Senkung zu erzielen. Beim Kaninchen waren deshalb große Dosen nur imstande, die blutdrucksteigernde Adrenalinwirkung aufzuheben, während bei der Katze nach einmaliger Injektion von 0,5 mg fast regelmäßig eine vollständige Umkehr eintrat. Im Gegen-

satz zu Adrenalin war das Phänomen der Umkehr bei keiner der ihm verwandten Stoffe festzustellen. Selbst beim Sympatol waren mit denselben Gaben Gynergen beim Kaninchen nur eine leichte Abschwächung, bei der Katze starke Abschwächung und in einigen Fällen eine Aufhebung der Blutdruckwirkung festzustellen.

Die Ephedrinwirkung wurde durch Ergotamin nicht feststellbar beeinträchtigt.

Das Tyramin dagegen wurde unter denselben Bedingungen konstant in allen Versuchen durch Gynergenvorbehandlung in seiner Wirkung verstärkt. Nach Gaben von 1 mg pro Tier Gynergen war die Blutdrucksteigerung bei der dekapitierten Katze durch Tyramin um 40-50 mm Hg höher als vor der Behandlung. Ebenfalls war die anfängliche Wirkungsdauer von 3,5 Min. um das Doppelte verlängert.

In einem andern Versuch war die Wirkungsverstärkung so groß, daß sie kaum registriert werden konnte.

Weiter bedienten wir uns der Festellung, ob die Wirkung dieser Suastanzen, vor allem des Tyramin, durch Cocain verstärkt oder abgeschwächt wird oder unverändert bleibt. Cocain für sich senkt den Blutdruck. Nach Injektion von 2 mg bei einer 2,2 kg schweren dekapitierten Katze sank der Blutdruck sofort von 150 auf 115 und bei noch weiterer Gabe von 4 mg auf 50 mm Hg, auf der er sich dann konstant erhielt. Wie sich bei den Versuchen herausstellte, war die Verstärkung bzw. Abschwächung durch Cocain am größten, wenn es unmittelbar nach der Injektion der zu prüfenden Verbindungen gegeben wurde. Die Blutdrucksteigerungen von Adrenalin sowohl wie Sympatol werden durch Cocain verstärkt. Dieselbe Adrenalinmenge, die vor der Cocaingabe eine Blutdrucksteigerung um 50 mm Hg bewirkt hatte, erreichte nach 2 mg Cocain eine Wirkungsverstärkung um 110 mm Hg. Beim Sympatol betrug die Verstärkungsdifferenz 50 mm Hg, also ungefähr derselbe Effekt wie beim Adrenalin.

Die Ephedrinwirkung war durch Cocain kaum beeinflußt. Eine Abnahme der Blutdrucksteigerung konnte nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Wenn wir auch nicht wie Tainter eine Aufhebung der Tyraminwirkung durch Cocain erzielen konnten, so fanden wir doch in jedem Falle eine Abschwächung, deren Stärke zu einem gewissen Teil von dem Verhältnis der Dosierung der beiden Substanzen abhängig zu sein scheint. 2 mg Cocain drückte den Blutdruck von 110 auf 80 mg Hg. Bei Injektion von 4 mg Cocain und der gleichen Dosis Tyramin sank der Blutdruck von 110 auf 75 mm Hg.

Die Ergebnisse der Ergotaminversuche können in folgender Richtung ausgedeutet werden:

Die Abschwächung der Sympatolwirkung und die Aufhebung bzw. Umkehr der Adrenalinwirkung beruhen mit großer Wahrscheinlichkeit darauf, daß der Angriffspunkt dieser beiden Stoffe, nämlich die sympathischen Nervenendigungen, durch das Ergotamin gelähmt werden.

Die Tatsache, daß Tyramin und Ephedrin im Gegensatz dazu durch Ergotaminvorbehandlung in ihrer Wirkung nicht abgeschwächt werden, beruht darauf, daß der Angriffspunkt dieser beiden Stoffe peripher, vielleicht im Muskel gelegen ist, falls man solche anatomische Angriffspunkte festlegen will.
Das Tyramin unterscheidet sich aber noch von dem Ephedrin durch die Verstärkung seiner Wirkung nach Ergotamin. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Es handelt sich vermutlich im Sinne Schilfs [16]) um eine Änderung der Reaktionsbereitschaft des Erfolgsorgans.

Die bei Kaninchen und Katzen beobachteten quantitativen wie qualitativen Differenzen bei Ergotaminbehandlung beruhen vielleicht auf einer verschiedenen Affinität der nervösen Substanz gegenüber Ergotamin; oder aber es handelt sich um anderartig gestaltete nervöse Bedingungen, was für die beschriebene Wirkung kleiner Mengen Adrenalin bei der Katze von amerikanischen Autoren wahrscheinlich gemacht wird.

Ähnlich wie in den Versuchen von Tainter [12]) so konnte auch hier ein auffallender Autagonismus zwischen Cocain und Tyramin festgestellt werden. Der Verstärkung der Blutdruckwirkung von Adrenalin und Sympatol steht die Abschwächung des Blutdruckeffektes von Tyramin durch Cocaingaben gegenüber. Wenn dieser Vorgang auch nicht zu erklären ist, so beweist er doch immer den verschiedenen Wirkungsmechanismus dieser Stoffe. Die Ephedrinwirkung wurde durch Cocain kaum beeinflußt.

Die von einigen Autoren gefundene Abschwächung der Ephedrinwirkung durch Cocain dürfte vielleicht auf Fehler durch Nichtberücksichtigung der beschriebenen tachyphylaktischen Wirkung bei Reinjektionen zurückzuführen sein.

IV. Verhalten bei wechselseitiger Kombination der sympathikomimetischen Substanzen.

Zur weiteren Analyse der Blutdruckwirkungen der adrenalinähnlichen Substanten wurden die Tiere zunächst mit Tyramin vorbehandelt.

Wie in der Arbeit von Webering[13]) so wurde auch hier bei jeder Tyraminkonzentration eine Sensibilisierung für Adrenalin und Sympatol gefunden, die sich in einem bedeutend stärkerem und länger anhaltenden Blutdruckanstieg als bei derselben Dosis vor der Tyramininjektion dokumentierte. Tyramindosen von 1-5 mg bewirkten durchschnittlich eine Wirkungsverstärkung für Adrenalin und Sympatol von 40-50 mm Hg bei der ungefähren doppelten Wirkungsdauer. Auch bei unmittelbar vorhergegangener Ergotamininjektion zeigte sich die adrenalinverstärkende Wirkung des Tyramins darin, daß die Adrenalinumkehr bei der Katze ausblieb. Tyramin und Ephedrin zusammengegeben ergaben eine rechte Summierung der Wirkung. Bei einer dekapitierten Katze konnte in einem Falle sogar beobachtet werden, daß die bei Ephedrin bereits bestehende Tachyphylaxie von Tyramin durchbrochen wurde. Eine vorher unwirksame Ephedrindosis von 1 mg verstärkte die kurz darauf gegebene Tyramingabe von 1 mg beinahe um das Doppelte in ihrer Wirkung. Nachdem eine Ephedrindosis von 1 mg bereits nicht mehr wirkte, erzielte man mit der unmittelbar darauf gegebenen gleichen Menge und 1 mg Tyramin eine Wirkungsverstärkung um das Doppelte. Nach hohen Tyramingaben von insgesamt 30-40 mg fanden wir dagegen beim Kaninchen eine vollständige Aufhebung der Ephedrinwirkung. Zwischen der zum Vergleich gegebenen 1. Ephedrininjektion von 5 mg und der 2. nach der Tyramininjektion lag eine Zeit von 1 Std., sodaß das Ergebnis nicht auf Tachyphylaxie zurückzuführen ist. Ähnlich wie beim Tyramin war auch nach Ephedrin in großen und kleinen Dosen in jedem Falle sowohl für Adrenalin als auch für Sympatol und Tyramin eine Steigerung der Gefäßempfindlichkeit zu beobachten. Wenn die gleich wirksamen Ephedrindosen auch nicht so stark sensibilisiernd wirkten wie Tyramin, so war doch die blutdrucksteigernde Komponente recht beträchtlich. Adrenalingaben, die anfangs einen Blutdruckanstieg von 35 mm Hg veranlaßten, hatten nach vorheriger Injektion von 1 mg Ephedrin eine Blutdrucksteigerung von 55 mm Hg zur Folge. Bei gleich stark wirkenden Sympatolgaben hatte die Wirkungsdifferenz durchschnittlich denselben Wert. Die Sensibilisierung für Tyramin nach Ephedrin ergab wie für Ephedrin nach Tyramin annähernd eine Summierung der Blutdrucksteigerung. Ephedrin- und Tyramingaben, die allein gegeben einen Blutdruckanstieg von 25 bzw. 55 mg Hg erzielten, bewirkten in Kombination eine Zunahme des Blutdruckes von 75 mm Hg.

Hiermit tritt eine Tatsache hervor, die dadurch im Sinne Schaumanns besonderes Interesse verdient, weil sie einen

neuen Beweis für die verschiedenen Angriffspunkte von Tyramin ünd Ephedrin liefert; denn aus den bisherigen Versuchen ergab sich, daß gleichsinnig wirkende, aber an verschiedenen Angriffspunkten ansetzende Mittel eine echte Potenzierung ihrer Wirkung ergaben. Der wiederholte Versuch, durch sehr hohe Gaben von Tyramin und Ephedrin, Adrenalin und Sympatol sozusagen von ihrem peripheren Angriffspunkt zu verdrängen und so unwirksam zu machen, gelang in keinem Falle. Adrenalin wie Sympatol waren dagegen im Vergleich zum Ausgangswert immer in ihrer Wirkung sehr verstärkt. Eine Lähmung der Vasokonstriktoren ist also durch die Kombination von höchsten Tyramin- und Ephedrindosen nicht zu erreichen. Es ist mithin anzunehmen, daß abgesehen von der fast ausschließlichen muskulotropen Wirkung des Ephedrins besonders beim Tyramin der Gefäßtonus noch von anderen Faktoren mechanisch-chemisch-nervöser Natur peripheren und zentralen Ursprungs abhängig ist.

Zusammenfassung.

Durch die vorliegenden Untersuchungen wird die Stellung des Tyramins zu den adrenalinähnlichen Wirkstoffen im Blutdruckversuch näher geklärt. Im Gegensatz zu Adrenalin und Sympatol wird Tyramin unter denselben Bedingungen
1) durch Ergotamin in seiner Wirkung verstärkt,
2) durch Cocain abgeschwächt.

Die Ephedrinwirkung wird durch Ergotamin und Cocain kaum beeinträchtigt.

In hohen und kleinen Dosen sensibilisiert Tyramin die Wirkung von Adrenalin und Sympatol. Das Ephedrin wird durch große Tyramingaben von (15-20 mg pr. Kg. bei Kaninchen) in seiner Wirkung aufgehoben.

In geringeren Dosen wird die Wirkung des Ephedrins ebenfalls sensibilisiert, und die Tachyphylaxie wird überwunden.

Sehr hohe kombinierte Gaben von Tyramin und Ephedrin verstärken ebenfalls die Adrenalin und Sympatolwirkung.

Falls für das abweichenne Verhalten dieser peripher angreifenden Analeptika verschiedenen anatomische Angriffspunkte ausschlaggebend sind, scheint das Tyramin das Bindeglied zwischen dem „sympathikotropen" Adrenalin und dem „muskulotropen" Ephedrin darzustellen.

Literatur.

1) Schaumann, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 160, S. 173, 1931
Rühl, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 164, S. 9, 1932
2) Meyer u. Gottlieb, Lehrbuch der exp. Pharm., Urban u. Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1933
2a) J. of Physiol. 1910, Bd. 41, S. 19
3) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 189, S. 119/20
4) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 157, S. 90, 1930
5) Jour. Pharmacol. and exper. Therap. 1924/25, S. 339
6) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 110, S. 129, 1925
7) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 160, S. 173, 1931
8) Kl. Wochschr. 17, S. 809, 1925
9) Hoppe-Seylers Z. 243, S. 90—102, 1936
10) Z. kl. Med. 128, S. 213—222, 1935
11) Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 180, S. 189—98, 1935
12) Jour. of pharm. 46, S. 75, 1932
Jour. of physiol. 71, S. 69, 1931
13) Dissertation 1935
14) Arch. f. exp Path. u. Pharm. 172, 5./6. Heft
ferner 178, S. 367—71
15) Kl. Wochschr. 1437, 1925
16) E. Schilf, Das autonome Nervensystem, Leipzig 1926

Lebenslauf.

Am 3. November 1910 wurde ich als Sohn des Schneidermeisters Heinrich Mersmann zu Everswinkel (Westf.) geboren. Nach 6jährigem Besuch der dortigen Volksschule besuchte ich zunächst die Rektoratsschule in Everswinkel und anschließend das Gymnasium in Warendorf, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung bestand.

Von meinen Studienjahren verbrachte ich 1 Semester in Würzburg, die übrigen in Münster. Hier bestand ich Juli 1933 das Physikum und Dezember 1936 das medizinische Staatsexamen. Anschließend war ich als Medizinalpraktikant 3 Monate in der Univ.-Hautklinik und 4 Monate in der Medizinischen Klinik. Seit dem 1. August 1937 bin ich als M. P. in der Univ.-Frauenklinik Münster beschäftigt.